

Humani papiloma virus (HPV): Prevenција – cijepljenje – liječenje

Human papillomavirus (HPV): Prevention – vaccination – treatment

Sanja Žuža-Jurica¹, Jagoda Dabo², Vesna Utješinović-Gudelj¹, Gorda Oluić-Kabalin¹,
Vladimir Mozetič^{1*}

SAŽETAK. Zaraza humanim papiloma virusom najčešća je spolno prenosiva bolest u većini zemalja koja, ukoliko se ne liječi, može dovesti do razvoja novotvorina na vratu maternice, rodnice, muškog genitalnog sustava, kao i pojave genitalnih bradavica, te se time nameće kao značajan javnozdravstveni problem. U cilju sprečavanja razvoja bolesti, uz prethodno provedene edukacijske postupke, uvađanjem cjepiva te preporukama za njegovu uporabu u ranoj adolescentnoj dobi, kako kod djevojčica tako i kod dječaka, stvorili su se uvjeti za onemogućavanje nastanka bolesti izazvanih tipovima HPV-a koji su najodgovorniji za nastanak aktivne bolesti (tipovi 6, 11, 16 i 18). Primarna prevencija, edukacija i primjena cjepiva, uz nastavak sekundarne prevencije te odgovorno spolno ponašanje, najbolji su put pričeženja zaraze HPV-om. U ovom preglednom radu navedeni su načini nastanka zaraze, njena rasprostranjenost i manifestacije, te mogućnosti primarne i sekundarne prevencije.

Ključne riječi: cijepljenje, humani papiloma virus, prevencija

ABSTRACT. Human papilloma virus (HPV) infection is the most frequent sexually transmitted disease which can, in long term, lead to development of cervical, vaginal or vulvar carcinoma as well as genital warts in untreated patients. HPV infection is one of the main public health problems. Education and recommendation for vaccination in the early adolescent age in both girls and boys, as well as secondary prevention will create conditions for the eradication of HPV infection with the types of HPV which are responsible for the most frequent variations of active disease (types 6,11,16,18). In this article we describe the route of infection, spreading and manifestations as well as possibilities of primary and secondary prevention.

Key words: human papilloma virus, prevention, vaccination

¹ Poliklinika Medico – OZ, Rijeka

² Nastavni zavod za javno zdravstvo
Primorsko-goranske županije
Katedra za obiteljsku medicinu,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Prispjelo: 27. 11. 2008.

Prihvaćeno: 19. 1. 2009.

Adresa za dopisivanje:

* Dr. sc. Vladimir Mozetič, dr. med.,
Poliklinika Medico – OZ,
Meštrovićeva 2, 51 000 Rijeka
e-mail: vladimir.mozetic@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

INFEKCIJA HUMANIM PAPILOMA VIRUSOM U ŽENA

Infekcija HPV-om najčešća je spolno prenosiva bolest u većini zemalja, s najvećom incidencijom u žena mlađih od 25 godina^{1,2}, a dugoročno je odgovorna za nastanak karcinoma cerviksa, vulve i vagine, kao i za pojavu genitalnih kondiloma. Slična je situacija i u Republici Hrvatskoj³. Godišnja incidencija među seksualno aktivnim parovima je oko 5,5

Infekcija HPV-om najčešća je spolno prenosiva bolest u većini zemalja, s najvećom incidencijom u žena i muškaraca mlađih od 25 godina. Perzistirajuća infekcija HPV-om može napredovati od blage, preko umjerene i teške displazije do razvoja raka vrata maternice, pri čemu taj proces traje od 9 do 15 godina, kao i do razvoja genitalnih bradavica.

milijuna novootkrivenih slučajeva⁴. Danas poznajemo više od 180 tipova virusa, a oko 40-ak ih je specifično za anogenitalnu regiju. Dijele se u dvije osnovne skupine, u onu visokog i niskog rizika. U skupinu visokog rizika spadaju tipovi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68. U skupini niskog rizika su tipovi 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 62, 72 i 73. Smatra se da je 75 % spolno aktivne populacije tijekom svog života bilo izloženo HPV-u⁴.

Najčešće su genitalne infekcije HPV-om prolazne, asimptomatske i bez posljedica. Perzistirajuća infekcija HPV-om koja traje dulje od dvije godine vodeći je uzročnik karcinoma cerviksa⁵. Mehanizam kojim HPV utječe na početak neoplastičnih promjena i njihovu progresiju uključuje aktivnost dvaju virusnih onkoproteina, E6 i E7, koji utječu na stanične, tumor supresivne proteine, p 53 i retinoblastom (Rb)⁶. Sama infekcija HPV-om nije dovoljna da bi dovela do maligne alteracije, već u nastanku tumora ulogu imaju različiti čimbenici (genetičke karakteristike, kao i utjecaj okoline). Ipak, oni nemaju nikakvog značaja ako je infekcija HPV-om odsutna⁶.

Najveća je incidencija infekcija HPV-om u spolno aktivnih žena mlađih od 25 godina¹. Osim mlađe dobi, u faktore rizika ubraja se i način seksualnog ponašanja – dob stupanja u prvi odnos, uče-

stalost odnosa, broj partnera, kao i koinfekcija Chlamydom trachomatis ili herpes simplex virusom¹. U mlađih je žena češća multipla infekcija HPV-om, iako takva infekcija nije češće prisutna u težim, negoli u lakšim cervikalnim neoplazijama⁴.

Testiranje infekcije HPV-om moguće je provesti dvama testovima: a) HPV DNA (HYBRID CAPTURE 2 test) kojim se utvrđuje tzv. "grupni pozitivitet"; HPV visokog ili niskog rizika; te b) test na principu PCR-a (*polymerase chain reaction*) kojim se utvrđuje genotip HPV-a.

Promatrajući zastupljenost pojedinih tipova virusa u populaciji, vidimo da je ona vrlo slična u svim regijama svijeta. HPV 16 i 18 najzastupljeniji su u području Australije i Oceanije⁷, Latinske Amerike i Kariba⁸, Hong Konga, Singapura i Tajvana⁹. U europskim zemljama situacija je vrlo slična; u Danskoj je, primjerice, najčešće prisutan HPV 16¹⁰, kao i u Poljskoj, gdje odmah iza HPV-a 16 (37 %), po zastupljenosti slijedi HPV 51 (28 %) i 52 (17 %)¹¹ (slika 1).

U Hrvatskoj je, kada spominjemo HPV iz obiju grupa malignog potencijala, najzastupljeniji HPV 16 (15,9 %), slijedi tip 31 (8,7 %), 6/11 (7,1 %), 33 (4,5 %), 18 (3,8 %), 52 (2,3 %) te 45 i 58 s oko 1 %. Najčešće je prisutan HPV 16, i kod pojedinačno izoliranog tipa HPV-a, kao i kod multiplih infekcija HPV-om³.

HPV 16 i 18 odgovorni su za nastanak oko 70 % karcinoma cerviksa i vagine te za oko 30 – 40 % karcinoma vulve⁴, dok HPV 6 i 11 sudjeluju u nastanku 90 % genitalnih bradavica (kondiloma)¹². Kondilomi (*condylomata acuminata*) su češći u mlađoj populaciji i mogu se proširiti po čitavoj anogenitalnoj regiji. Terapijske metode uključuju termokauterizaciju, krioterapiju, premazivanje podophyllinom.

SEKUNDARNA PREVENCIJA

Karcinom vrata maternice drugi je najčešći karcinom od kojeg umiru žene širom svijeta, a svake se godine pojavi oko pola milijuna novih slučajeva, od kojih se 80 % odnosi na zemlje u razvoju⁵. Poznato je da oko 70 % žena tijekom prve godine infekcije HPV-om bez ikakvih terapijskih mjera postaje HPV DNA negativno, dok tijekom dvije godine postotak takvih žena raste na preko 90 %⁶.

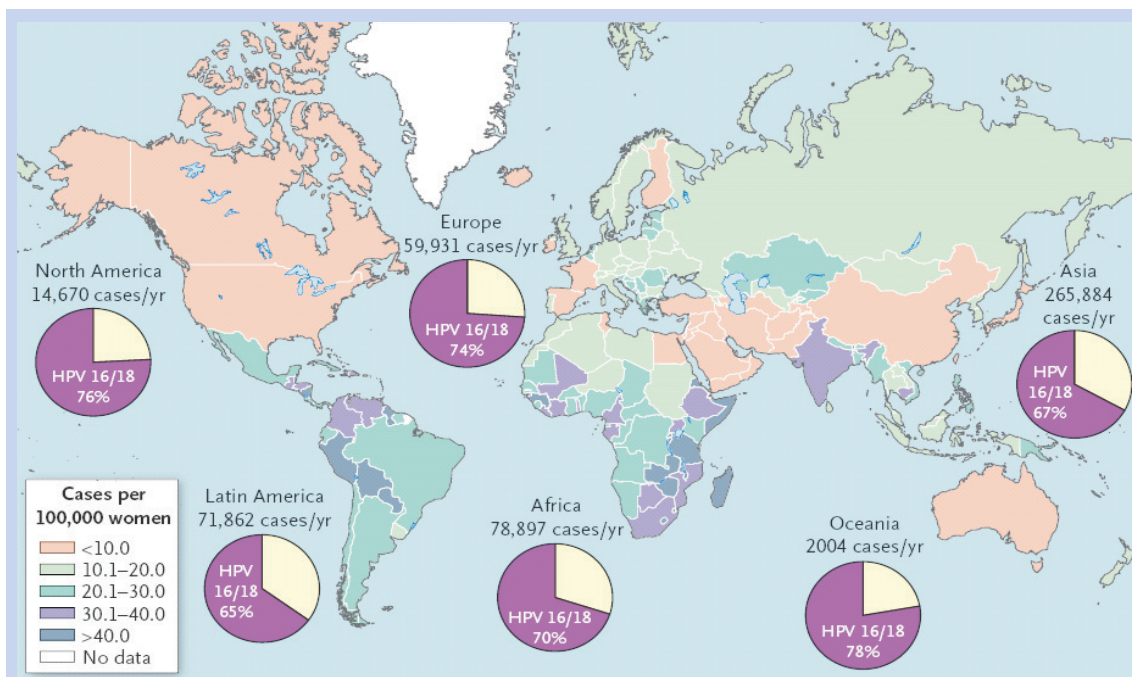
Perzistirajuća infekcija HPV-om može progredirati od blage, preko umjerene i teške displazije do karcinoma cerviksa, a taj proces traje od 9 do 15 godina. S obzirom na sporu progresiju bolesti, nameće se zaključak da je moguće na vrijeme uočiti promjene koje mogu dovesti do karcinoma cerviksa. Te se, preinvazivne lezije, mogu vrlo uspješno liječiti. To je sekundarna prevencija, te stoga postoje metode probira koje se provode među ženama. Problem je, međutim, u onom dijelu populacije koja nije obuhvaćena ili iz bilo kojeg razloga ne sudjeluje u tim programima. Vrlo je važno reći da se u žena koje aktivno sudjeluju u probiru, čak i ako su HPV pozitivne, karcinom cerviksa gotovo nikada ne razvije, te da postoje uspješne metode liječenja prekanceroznih promjena. Programi prevencije sastoje se od uzimanja citološkog razmaza po Papanicolaou te HPV testiranja, ali su različito koncipirani u raznim zemljama. Vremenski razmaci između uzimanja uzoraka variraju i broj žena obuhvaćenih probirom nije svugdje isti, a o tim faktorima ovisi i incidencija pojavnosti ove bolesti i pripadajući joj mortalitet¹³⁻¹⁶. U Finskoj je, primjerice, u programe probira uključeno 93 % žena, a pro-

bir se radi jednom u pet godina, pod uvjetom da su prethodni nalazi uredni^{17,18}. Broj novootkrivenih karcinoma cerviksa (po novijim podacima) je 4/100.000, a mortalitet 1/100.000 žena godišnje⁷. Za razliku od Finske, u Njemačkoj se probir provodi svake godine, ali uključuje samo oko 50 % žena, te je ovdje učestalost novih slučajeva 14,7/100.000, a mortalitet 7/100.000 žena godišnje⁸. Neodazivanje žena na ginekološke preglede osnovni je razlog slabe učinkovitosti sekundarne prevencije.

PRIMARNA PREVENCIJA

Značajan pomak u primarnoj prevenciji čini primjena cjepiva za određene, u populaciji najčešće prisutne tipove HPV-a (dosad je u svijetu primijenjeno preko 20 milijuna doza cjepiva). U Hrvatskoj je, u ovom trenutku, odobrena upotreba dvaju profilaktičkih cjepiva: kvadrivalentno cjepivo pod nazivom Gardasil® i bivalentno cjepivo pod nazivom Cervarix®. Upotreba Cervarixa® odobrena je tek nedavno, sredinom rujna 2008., dok je Gardasil® odobren u ožujku 2007.

Tvrtka Merck & Co. Inc. (USA) proizvodi cjepivo Gardasil®. To je kvadrivalentno, rekombinantno



Slika 1. Učestalost raka vrata maternice uzrokovanog HPV-om visokog rizika (izvor: National Cancer Institute – U.S. National Institutes of Health)

Figure 1 The prevalence of cervical cancer caused by HPV high-risk types (source: National Cancer Institute – U.S. National Institutes of Health)

cjepivo (ne sadrži živi virus) koje se sastoji od L1 proteina koji formiraju tzv. VLP (engl. *virus-like particles*) virusa 6, 11, 16 i 18. Spomenuti L1 proteini spontano stvaraju takve formacije i pokazalo se da su to prazne kapsule ili kapside navedenih virusa. U cjepivu se nalazi aluminij koji, kao dodatna tvar, ubrzava reakciju. Cijepljenje se provodi u tri doze; početna na nulti dan, zatim nakon dva i konačno nakon šest mjeseci, a ono potiče imunu memoriju i, po danas poznatim podacima, osigurava imunitet na razdoblje od šest godina. Hoće li se ukazati potreba za davanjem *booster-doze* nakon šest godina još uvijek nije poznato²¹. Poznato je, međutim, da je imuni odgovor nakon cijepljenja puno bolji od onoga nakon prirodno preboljele infekcije HPV-om¹⁹ i da osigurava zaštitu od cervikalnih, vaginalnih i vulvarnih lezija, kao i kondiloma uzrokovanih tipovima HPV-a 6, 11, 16 i 18²⁰.

Tvrtka GlaxoSmithKline Biologicals (Belgija) proizvodi Cervarix®, bivalentno, rekombinantno cjepivo koje sadrži L1 proteine VLP tipova 16 i 18.

Kao dodatak, u cjepivu se nalazi adjuvantni sustav AS04 koji potiče imunološki odgovor domaćina i produljuje trajanje zaštite od infekcije tipovima virusa koji uzrokuju rak. I kod ovog cjepiva potrebne su tri doze da bi cijepljenje bilo kompletno; prva doza na nulti dan, a zatim nakon dva i

šest mjeseci. Zna se da je seropozitivitet nakon toga prisutan šest godina i da je titar antitijela viši negoli u prirodno preboljenih infekcija¹⁹. Potreba za davanjem *booster-doze* nakon šest godina i kod ovog je cjepiva nepoznata, s obzirom na to da su istraživanja u tijeku²¹.

Nedavno provedene kliničke studije pokazale su izuzetnu efikasnost obaju cjepiva, kako u produkciji antitijela na viruse 16 i 18 (kada govorimo i o kvadrivalentnom i o bivalentnom cjepivu), i na viruse 6 i 11 (kada govorimo o kvadrivalentnom cjepivu), tako i u priječenju nastanka tim virusima pridruženih cervikalnih te vaginalnih i vulvarnih lezija i kondiloma²⁰. Cijepljenje provedeno prije izloženosti djelovanju HPV-a, odnosno prije početka seksualnog života, daje najbolje rezultate, pruža najefikasniju zaštitu (gotovo 100 %), a u mlađoj dobi je i imuni odgovor najprimjereniji. Iz toga proizlazi da bi optimalna dob za cijepljenje djevojčica bila oko 11 do 12 godina²¹, što, naravno, ovisi o podneblju, načinu života i spolnim navikama određene populacije, pa tako i preporuke o cijepljenju, kada je u pitanju dob, variraju od države do države (slika 2). Kod obaju se cjepiva spominje i djelomična, križna zaštita (engl. *cross – protection*) na neke, specifične, bliske tipove virusa.

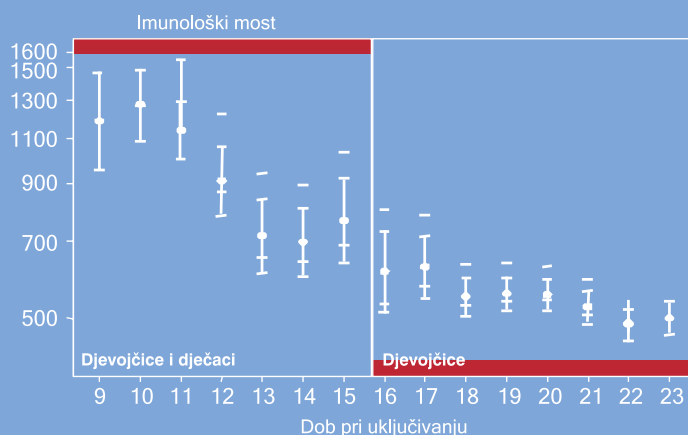
Suprotno tome, nijedno cjepivo nema terapijsko djelovanje na postojeću infekciju HPV-om ili leziju, bez obzira o kojem se tipu HPV-a radi²⁰.

INFEKCIJA HPV-om U MUŠKARACA

Anogenitalne infekcije HPV-om najčešće su spolno prenosive virusne infekcije i predstavljaju najveći problem unutar istoimene skupine bolesti upravo radi čestih recidiva, dugotrajne terapije i onkogenog potencijala, te velike incidencije kod mladih, generativno sposobnih osoba. Virus HPV-a pronađen je kod 40 – 60 % muških partnera žena s virusološki pozitivnom genitalnom infekcijom HPV-om. U prošlom desetljeću postignuti su značajni istraživački rezultati u području infekcija HPV-om. Tipovi 16 i 18 uzrokuju više od 70 % karcinoma i intraepitelnih neoplazija u anogenitalnom području, dok HPV 6 i 11 nalazimo u 90 % anogenitalnih bradavica.

Prijenos infekcije HPV-om najčešće se odvija direktnim kontaktom s osobom koja ima kliničke ili subkliničke manifestacije bolesti ili indirektno

Neutralizirajuća antitijela nakon cijepljenja;
odnos prema godinama pri uključivanju



Slika 2. Razina imunološkog odgovora na cjepivo ovisno o dobi (izvor: *British Journal of Cancer* 2006;95:1463)

Figure 2 The level of immunological response to vaccine according to age (source: *British Journal of Cancer* 2006;95:1463)

kontaminiranim predmetima, te autoinokulacijom iz okolnih područja kože.

Premazivanje petpostotnom octenom kiselinom i peniskopija uvelike olakšavaju diferenciranje subkliničkih oblika, iako nije specifično samo za HPV-om uzrokovane lezije, nego se koristi i za druge upalne i infekciozne promjene.

Kliničke manifestacije ovise o tipu HPV-a, anatomskoj lokalizaciji i imunološkom statusu osobe. Infekcije sluznice anogenitalne regije uzrokuje više od 25 tipova HPV-a, od čega se značajni postotak odnosi na subkliničke oblike.

Od kliničkih oblika najčešće su tu *condylomata acuminata* i *condylomata plana*, anogenitalne bradavice na vanjskom spolovilu, perineumu, anogenitalnoj regiji te okolnoj koži ingvinalne regije i pubisa kao egzofitične papulozne, pendularne ili papilomatozne lezije sklone konfluiranju i širenju u uretru, analni kanal i vaginu. Širenje intrauretralnih kondiloma u unutrašnje dijelove mokraćnog sustava nerijetko se povezuje s pojavom karcinoma mokraćnog mjehura i prostate. U intertriginoznim regijama, zbog maceracije i maceracije, promjene često konfluiraju do pet i više centimetara. U većini slučajeva ove promjene uzrokuju tipovi HPV-a niskog onkogenog rizika (6 i 11), no zabilježeni su i slučajevi prisustva HPV-a visokog onkogenog rizika u navedenim promjenama i to tipova 16 i 18.

Buschke-Löwenstein, gigantski kondilom anorektalne i genitalne regije, egzofitična je tumorska masa koja nerijetko infiltrira dublje slojeve kože i potkožja uz formiranje fistula i apscesa, a uzrok joj je infekcija HPV-om tipa 6 i 11. U histološkoj slici nalazimo benignu tumorsku promjenu, no postoji značajan rizik od fokalne maligne transformacije u spinocelularni karcinom, a rijetki su slučajevi metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.

Bowenoid papulosis i *Erythroplasia of Queyrat* prekursorske su promjene penilnog karcinoma kod mlađih osoba, a uzročnik je HPV 16. U kliničkoj slici Bowenoidne papuloze dominiraju lezije slične genitalnim bradavicama, dok su eritematozni, oštro ograničeni areali baršunaste površine, suspektan nalaz za eritroplaziju Queyrat. Kod oba entiteta u histološkom nalazu uočavamo visokorizičnu intraepitelijalnu atipiju, odnosno spinocelularni karcinom *in situ*.

U dijagnostici i terapiji posebnu pozornost treba obratiti na rjeđe, atipične, pigmentirane oblike invazivnog rasta, koji su skloni krvarenju i nerijetko rezistentni na terapiju. U tom slučaju nužno je učiniti biopsiju i PHD radi identifikacije i potvrde displasične lezije. Prema dosadašnjim rezultatima u 20 % dobroćudnih HPV lezija izoliran je HPV 16 i 18.

U terapiji koristimo razne postupke za destrukciju i odstranjivanje vidljivih lezija, iako specifične antivirusne terapije nema.

Profilaktičko cjepivo koje obuhvaća najčešća četiri tipa HPV-a smanjuje obolijevanje od HPV udru-

Prijenos infekcije HPV-om najčešće se odvija direktnim kontaktom s osobom koja ima kliničke ili subkliničke manifestacije bolesti, ili indirektno, kontaminiranim predmetima, te autoinokulacijom iz okolnih područja kože.

ženih kliničkih manifestacija i bolesti. Velika studija rezultata cijepljenja dječaka pokazala je značajnu učinkovitost cjepiva u prevenciji infekcija HPV-om.

Značajno je napomenuti da se na muškoj populaciji u kojoj je testiranjem otkrivena prisutnost HPV-a, a da pritom nema vidljivih vanjskih manifestacija bolesti, ne provodi aktivna lokalna terapija. Preporučuje se obavezno korištenja kondoma pri odnosu (koji nije potpuna zaštita), te ponovno testiranje za tri mjeseca, s obzirom na to da se, ukoliko nije bilo ponovnog kontakta s virusom, očekuje spontana eliminacija virusa.

CIJEPLJENJEM I DODATNOM EDUKACIJOM PROTIV INFEKCIJE HPV-om (JAVNOZDRAVSTVENA AKTIVNOST)

Zbog rizičnog spolnog ponašanja, neizgrađenih stavova, nepotpunog znanja, iluzije o besmrtnosti, snažnog pritiska vršnjaka i njihovih normi, te hedonizma kao važnog dijela mladalačkog identiteta, mladi čine populaciju koja nosi poseban rizik^{22,23}.

Budući da je infekcija HPV-om neosporno uzrok raka vrata maternice, uporaba cjepiva i sustavna i kontinuirana edukacija te ginekološki pregledi spolno aktivnih djevojaka vrlo su važni za primarnu prevenciju tog tipa raka²⁴. Timovi školske medicine Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Pri-

morsko-goranske županije provode sustavnu edukaciju roditelja, učenika i prosvjetnih djelatnika sa sljedećim ciljevima:

- mjerama primarne prevencije djelovati na povećanje znanja, promjenu stavova i usvajanje odgovornog spolnog ponašanja;
- cijepljenjem djevojčica u sedmom razredu osnovne škole, prije njihove izloženosti ovoj virusnoj bolesti, znatno smanjiti pojavnost raka vrata maternice u zrelijoj dobi.

Primarna prevencija, edukacija i primjena cjepiva, uz nastavak sekundarne prevencije te odgovorno spolno ponašanje, najbolji su put priječenja zaraze HPV-om.

Među brojnim aktivnostima koje se provode na tom planu su:

- multidisciplinarno organizirana predavanja (specijalist školske medicine, ginekolog) i radionice za sve učenike sedmih razreda osnovne škole, njihove roditelje i prosvjetne djelatnike o očuvanju reproduktivnog zdravlja, HPV-u i spolno prenosivim bolestima, te značaju cijepljenja kao mjeri primarne prevencije raka vrata maternice;
- savjetovani rad specijalista školske medicine, psihologa i ginekologa;
- cijepljenje protiv HPV-a po shemi 0 – 2 – 6 mjeseci;
- ciljani pregledi učenika prije cijepljenja.

Rezultati koje očekujemo:

- usvajanje zdravog stila života i odgovornog spolnog ponašanja;
- smanjenje pobola i smrtnosti od raka vrata maternice;
- podići svijest o potrebi ginekološkog pregleda i PAPA testa kod spolno aktivnih djevojaka;
- podići svijest o samoodgovornosti za vlastito zdravlje.

Najdjelotvornije mjere sprečavanja infekcija HPV-om su, pored cijepljenja, kompetentna informiranost, jačanje uloge obitelji, utjecanje na odlaganje početka spolnog života, odnosno preranog stupanja u spolne odnose, provođenje kontinuiranog spolnog odgoja u školama i poticanje na odgovorno spolno ponašanje, kao i redoviti ginekološki pre-

gledi djevojaka koje su spolno aktivne^{22,24,25}. U akciji se aktivno uključuje i lokalna zajednica, kako u edukacijskom dijelu, tako i sufinanciranjem doza cjepiva u populaciji djevojčica sedmih razreda osnovnih škola.

Radi utjecaja na zdravlje i demografsko stanje u budućnosti, zaštita reproduktivnog zdravlja jedna je od prioritarnih zadaća zdravstvene zaštite mladih, koja se može uspješno provoditi timskom suradnjom različitih stručnjaka (liječnici školske i obiteljske medicine, ginekolozi, dermatovenerolozi, urolozi). Osnovne preventivne aktivnosti moraju biti sukladne predznanju, interesima i potrebama mladih, uz snažnu podršku zdravstvene politike²⁵.

ZAKLJUČAK

Nedvojbeno je činjenica da je infekcija HPV-om glavni čimbenik u procesu nastanka, kako prekan-ceroznih promjena, tako i karcinoma cerviksa. Medicinski stručnjaci u čitavome svijetu traže najučinkovitiji način, najbolju metodu kojom bismo mogli pobijediti u ovoj dugotrajnoj i iscrpljujućoj borbi protiv drugog najčešćeg karcinoma u žena. Primarna prevencija, edukacija i primjena cjepiva zasigurno su najbolji put, međutim, svakako treba istaknuti da to ne isključuje potrebu nastavka sekundarne prevencije metodama citološkog probira. Još uvijek ostaju neke druge spolno prenosive bolesti i rjeđe prisutni tipovi HPV-a o kojima treba voditi računa. Ne smijemo zaboraviti da u prevenciji širenja spolnih infekcija odgovorno i razumno spolno ponašanje zauzima veoma važno mjesto.

LITERATURA

1. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;26 Suppl:40470.
2. Tovar JM, Bazaldua OV. New quadrivalent HPV vaccine developments. *Postgrad Med* 2008;120:14-6.
3. Milutin-Gasperov N, Sabol I, Halec G, Matovina M, Grce M. Retrospective study of prevalence of high – risk human papillomaviruses among croatian women. *Coll Antropol* 2007;31 Suppl 2:89-96.
4. Ljubojević S. The human papillomavirus vaccines. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006;14:208.
5. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Sanguro F, Michelle N. International Agency for Research on Cancer. Multi-center Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N engl J Med* 2003;348:518-27.

6. Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: updates on an established relationship. *Postgrad Med* 2008;120:7-13.
7. Garland SM, Brotherton JM, Skinner SR, Pitts M, Saville M, Mola G et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Australasia and Oceania: risk-factors, epidemiology and prevention. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 12:M80-8.
8. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M. Burden and trends of type – specific human papillomavirus infections and related diseases in the latin america and Caribbean region. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 11:L1-L15.
9. Tay SK, Ngan HY, Chu TY, Cheung AN, Tay EH. Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer and future perspectives in Hong Kong, Singapore and Taiwan. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 12:M60-70.
10. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type – specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12 000 younger and older Danish women. *Sex Transm Dis* 2008;35:276-82.
11. Szostek S, Klimek M, Zawilinska B, Kosz-Vnenchak M. Genotype – specific human papillomavirus detection in cervical smears. *Acta Biochim Pol*. 2008;17: 223-26.
12. Douglas R. Lowy and John T. Schiller. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest*. 2006;116: 1167-73.
13. Vetrano G, Lombardi G, Di Leone G, Parisi A, Scardamaglia P, Pate G et al. Cervical intraepithelial persistence and recurrence in adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:189-92.
14. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Seagar AL, Arends MJ, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol*. 2004;57:68-72.
15. Berumen–Campos J. Human papilloma virus and cervical cancer. *Gac Med Mex* 2006;142 Suppl 2:51-9.
16. Matijević R. Vaccination as primary prevention of human papillomavirus infection. *Gynaecol Perinatol* 2007;16:109-14.
17. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland with and example of implementing alternative screening methods. *Coll Antropol* 2007;31:17-22.
18. Anttila A, Ronco G, Clifford G, Bretigno F, Mayer RA, Devotte G et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004; 91:935-41.
19. Ault KA. Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. *Gynecol Oncol* 2007;107:S27-30.
20. Schiller JT, Castellsagué X, Villa LL, Hildesheim A. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus – like particle vaccine clinical trials results. *Vaccine* 2008;26 Suppl 10:K53-61.
21. Bégué P, Henrion R, Blanc B, Girard M, Sancho-Garnier H. Vaccination against human papillomavirus. Implementation and efficacy against cervical cancer control. *Bull Acad Natl Med*. 2007;191:1805-16.
22. Dabo J, Stojanović D, Janković S, Kosanović V, Bolf Malović M. Uloga školskog liječnika u zaštiti reproduktivnog zdravlja mladih. *Medicina* 2004;42:31-5.
23. Dabo J, Bolf Malović M, Salamon Benić K, Janković S. Sveobuhvatni pristup zaštiti reproduktivnog zdravlja mladih. Abstract of the 9th Symposium on sexually transmitted diseases and urogenital infections with international participation Opatija, 2007;71-2.
24. World Health Organisation. Global Strategy for the Prevention and Control of Sexually Transmitted infections. 2006-2015. Geneva: WHO, 2006.
25. Dabo J, Malatestinić Đ, Janković S, Bolf Malović M, Kosanović V. Zaštita reproduktivnog zdravlja mladih – modeli prevencije. *Medicina* 2008;1:72-9.